



Патогенетические Маркеры Развития Хронического Гепатита С

1. Азимова Севара Баходировна

Received 2nd Oct 2023,
Accepted 19th Oct 2023,
Online 23rd Nov 2023

¹ доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной и патологической физиологии Ташкентской медицинской академии

Ключевые слова: патогенетические маркеры, хронический гепатит с, генетические вариации, генотипы ВГС, иммунный ответ хозяина, повреждение печени, фиброз, персонализированное лечение.

Резюме: Известно, что гепатит С(ВГС) представляет собой глобальную проблему здравоохранения. По оценкам, около 71 миллиона человек во всем мире живут с хроническим гепатитом С, причем значительное бремя приходится на страны с низким и средним уровнем дохода. Хронический гепатит С может привести к тяжелым осложнениям со стороны печени, включая цирроз печени, печеночную недостаточность и гепатоцеллюлярную карциному. Однако не у всех людей, инфицированных ВГС, инфекция переходит в хроническую форму, и факторы, влияющие на прогрессирование заболевания, до сих пор полностью не изучены. Изучение патогенетических маркеров имеет решающее значение для выяснения основных механизмов развития хронического гепатита С. Патогенетические маркеры — это специфические характеристики или факторы, которые играют роль в прогрессировании и тяжести заболевания. К ним относятся генетические факторы, вирусные факторы и иммунный ответ хозяина. Понимание этих маркеров может дать ценную информацию об индивидуальных различиях в прогрессировании заболевания, реакции на лечение и прогнозе. Это также может помочь выявить людей с более высоким риском развития тяжелых осложнений со стороны печени и разработать индивидуальную стратегию лечения.

Выявление патогенетических маркеров, представленных в статье поможет оценить их значение в понимании развития заболевания и внести свой вклад в оптимизацию алгоритма лечения людей, страдающих хроническим гепатитом С.

Иммунный ответ на инфекцию ВГС приводит к хроническому воспалению печени. Высвобождение провоспалительных цитокинов и хемокинов привлекает в печень иммунные клетки, такие как макрофаги и лимфоциты. Эти иммунные клетки вместе с инфицированными гепатоцитами производят активные формы кислорода и другие токсичные молекулы, со временем вызывая повреждение клеток печени и фиброз. [2.3.5]

В ответ на хроническое воспаление в печени происходит процесс, называемый фиброзом, при котором откладывается чрезмерная рубцовая ткань. При продолжающемся повреждении печени фиброз может перейти в цирроз печени, который характеризуется обширным рубцеванием и узловой регенерацией. Цирроз может привести к дисфункции печени и повышенному риску рака печени.

Доказано, что хронический гепатит С является результатом способности вируса гепатита С инфицировать клетки печени, уклоняться от иммунной системы и вызывать хроническое воспаление и повреждение печени. Понимание этих механизмов имеет решающее значение для разработки эффективных стратегий лечения и профилактики.

Генетические факторы играют значительную роль в восприимчивости, прогрессировании и реакции на лечение хронического гепатита С. Генетические полиморфизмы хозяина, которые представляют собой вариации конкретных генов, могут влиять на иммунный ответ человека на вирус гепатита С (ВГС) и их способность избавиться от инфекции.

Определенные генетические вариации могут повлиять на способность иммунной системы распознавать и элиминировать ВГС, что приводит к более высокому риску хронической инфекции. Эти различия могут также влиять на тяжесть поражения печени и прогрессирование заболевания.

Кроме того, генетические факторы могут влиять на реакцию на противовирусное лечение хронического гепатита С. Некоторые генетические вариации могут влиять на метаболизм и эффективность некоторых противовирусных препаратов, делая их более или менее эффективными у разных людей. [1.3]

Изучение влияния генетических факторов на хронический гепатит С важно для понимания вариативности исходов заболевания и оптимизации подходов к лечению. Путем выявления конкретных генетических маркеров, связанных с восприимчивостью, прогрессированием и ответом на лечение, можно разработать стратегии персонализированной медицины для улучшения результатов лечения пациентов.

Вирусные факторы, включая генотипы ВГС, вирусную нагрузку и генетическую изменчивость, имеют решающее значение в определении тяжести и прогрессирования хронического гепатита С.

Генотипы ВГС относятся к генетическим вариациям вируса. Существует несколько генотипов ВГС, каждый из которых имеет разные характеристики и географическое распространение. Генотип вируса может влиять на реакцию на лечение и вероятность развития осложнений со стороны печени. Например, некоторые генотипы связаны с более высокими показателями успеха лечения, тогда как другие могут быть более устойчивыми к противовирусной терапии. [1.3]

Вирусная нагрузка, которая измеряет количество РНК ВГС в крови, является еще одним важным вирусным фактором. Более высокие вирусные нагрузки обычно связаны с более тяжелым заболеванием печени и повышенным риском прогрессирования поражения печени. Мониторинг уровня вирусной нагрузки может помочь оценить прогрессирование заболевания и принять решение о лечении.

Генетическая изменчивость самого вируса гепатита С также может влиять на прогрессирование заболевания и результаты лечения. ВГС имеет высокую частоту мутаций, что приводит к появлению различных вирусных вариантов, известных как квазивиды. Эти варианты могут повлиять на способность вируса уклоняться от иммунной системы, размножаться и реагировать на противовирусные препараты.

Понимание вирусных факторов имеет решающее значение для адаптации стратегий лечения и прогнозирования исходов заболевания при хроническом гепатите С. Учитывая генотипы ВГС, вирусную нагрузку и генетическую изменчивость, медицинские работники могут принимать обоснованные решения о наиболее подходящей противовирусной терапии и мониторинге для каждого человека.

Взаимодействие между иммунным ответом хозяина и вирусом гепатита С (ВГС) является сложным и играет решающую роль в определении клиренса или персистенции вируса. В этом процессе участвуют как врожденные, так и адаптивные иммунные механизмы.

Врожденный иммунный ответ — это первая линия защиты организма от ВГС. Он включает в себя различные компоненты, такие как естественные клетки-киллеры (NK), дендритные клетки и макрофаги. Эти клетки распознают вирусные компоненты и реагируют на них, инициируя немедленный иммунный ответ. NK-клетки могут напрямую убивать инфицированные клетки, а дендритные клетки и макрофаги помогают активировать адаптивный иммунный ответ, представляя вирусные антигены Т-клеткам.

Адаптивный иммунный ответ более специфичен и целенаправлен. Он включает активацию Т-клеток и В-клеток. Т-клетки, особенно CD4⁺ Т-хелперные Т-клетки и CD8⁺ цитотоксические Т-клетки, играют решающую роль в контроле инфекции ВГС. Т-хелперы помогают В-клеткам вырабатывать антитела, а также активировать другие иммунные клетки. Цитотоксические Т-клетки непосредственно убивают инфицированные клетки. В-клетки производят антитела, которые могут нейтрализовать вирус и облегчить его выведение. [2.3]

Однако вирус гепатита С разработал различные стратегии, позволяющие избежать иммунного ответа и установить хроническую инфекцию. Вирус может быстро мутировать, создавая новые варианты, которые могут избежать распознавания иммунной системой. Он также может влиять на функцию иммунных клеток и подавлять выработку противовирусных цитокинов. Кроме того, ВГС может напрямую инфицировать иммунные клетки, нарушая их функцию и еще больше ослабляя иммунный ответ.

Баланс между иммунным ответом хозяина и ВГС определяет, будет ли инфекция излечена или станет хронической. У некоторых людей сильный иммунный ответ может привести к выведению вируса, тогда как у других иммунный ответ может быть недостаточным, что позволяет вирусу сохраняться. Хроническая инфекция ВГС связана с продолжающимся воспалением печени и прогрессирующим повреждением печени.

Понимание сложного взаимодействия между иммунным ответом хозяина и ВГС имеет решающее значение для разработки эффективных методов лечения и вакцин. Стратегии, усиливающие иммунный ответ или нацеленные на механизмы уклонения от вируса, могут помочь в достижении клиренса вируса и предотвращении прогрессирования хронического гепатита С.

Оценка степени фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом С важна для определения прогрессирования заболевания и принятия решения о лечении. Для оценки фиброза печени используется несколько биомаркеров, включая ферменты печени, методы визуализации и неинвазивные сывороточные маркеры.

Ферменты печени, такие как аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ), регулярно измеряются в анализах крови. Повышенные уровни этих ферментов могут указывать на воспаление и повреждение печени, но они неспецифичны для фиброза печени и могут зависеть от других факторов.

Для оценки фиброза печени обычно используются методы визуализации. Транзиентная эластография, также известная как ФиброСкан, измеряет жесткость печени с помощью ультразвуковых волн. Более высокая жесткость печени связана с более выраженным фиброзом. Другие методы визуализации, такие как магнитно-резонансная эластография (MRE) и визуализация акустического радиационного импульса (ARFI), также могут предоставить информацию о жесткости печени и фиброзе. [2.3.5]

Неинвазивные сывороточные маркеры — еще один подход к оценке фиброза печени. Эти маркеры включают панели фиброза, которые объединяют несколько биомаркеров сыворотки, таких как альфа-2-макроглобулин, гиалуриновая кислота и количество тромбоцитов, для оценки степени фиброза. Панели фиброза рассчитываются с использованием алгоритмов и могут предоставлять числовую оценку или стадию фиброза.

Еще одним неинвазивным сывороточным маркером является индекс фиброза-4 (FIB-4), который учитывает возраст, АСТ, АЛТ и количество тромбоцитов для оценки фиброза печени. Индекс соотношения аспартатаминотрансферазы и тромбоцитов (APRI) — еще один широко используемый сывороточный маркер, который рассчитывает соотношение АСТ и количества тромбоцитов.

В последнее время растет интерес к использованию прямых биомаркеров фиброза, таких как фрагменты коллагена или компоненты внеклеточного матрикса, для оценки фиброза печени. Эти биомаркеры можно измерить в образцах крови и предоставить более конкретную информацию о прогрессировании фиброза.

Важно отметить, что, хотя эти биомаркеры могут предоставить ценную информацию, биопсия печени остается золотым стандартом оценки фиброза печени. Однако неинвазивные биомаркеры все чаще используются в качестве альтернативы биопсии печени из-за их удобства и меньшего риска.

Каждый биомаркер имеет свои сильные и слабые стороны, а их эффективность может варьироваться в зависимости от таких факторов, как стадия фиброза, характеристики пациента и наличие других заболеваний печени. Поэтому комбинация этих биомаркеров и клинической оценки часто используется для комплексной оценки фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом С. [1.2.5.6]

Патогенетические маркеры, такие как полиморфизм IL28B и уровни РНК ВГС, были идентифицированы как важные предикторы ответа на противовирусную терапию хронического гепатита С. Эти маркеры предоставляют ценную информацию о вероятности достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО), который определяется как отсутствие обнаруживаемой РНК ВГС в крови через 12 недель после завершения лечения.

Полиморфизм IL28B относится к генетическим вариациям гена IL28B, который кодирует интерферон лямбда-3 (IFN- λ 3), цитокин, который играет решающую роль в иммунном ответе против ВГС. Определенные генотипы IL28B связаны с более высокими показателями УВО. В частности, генотип СС связан с благоприятным ответом на терапию на основе интерферона, тогда как генотипы СТ или ТТ связаны с более низкой вероятностью достижения УВО. Генотипирование IL28B может помочь в индивидуализации решений о лечении и оптимизации схем терапии.

Уровни РНК ВГС, измеряемые как вирусная нагрузка в крови, также служат прогностическим маркером ответа на лечение. Лица с более низким исходным уровнем РНК ВГС, как правило, имеют более высокие показатели УВО по сравнению с лицами с более высокими уровнями. Быстрый вирусологический ответ (БВО), то есть клиренс РНК ВГС в течение первых нескольких недель лечения, тесно связан с благоприятным исходом лечения. Аналогичным образом, достижение неопределяемой РНК ВГС на более поздних этапах лечения, например, через 4 или 12 недель, также является прогнозирующим фактором успеха лечения. [2,3,4]

Эти патогенетические маркеры, наряду с другими клиническими факторами, такими как стадия фиброза печени, история предшествующего лечения и характеристики пациента, используются для оценки вероятности ответа на лечение и принятия решений о лечении. В последние годы доступность противовирусной терапии прямого действия (ПППД) значительно улучшила результаты лечения хронического гепатита С. Однако полиморфизм IL28B и уровни РНК ВГС продолжают иметь значение для прогнозирования ответа на определенные схемы лечения, особенно в случаях, когда интерферон - основанная терапия все еще рассматривается.

Важно отметить, что хотя полиморфизм IL28B и уровни РНК ВГС являются полезными предикторами, они не являются единственными определяющими факторами ответа на лечение. При принятии индивидуальных решений о лечении следует учитывать сочетание факторов и руководствоваться текущими рекомендациями и рекомендациями по лечению.

Показатели прогностической эффективности изучаемых полиморфизмов генов TNF- α , CTLA-4, CYP2E1, CYP2C9, CYP3A4 и CYP1A2 были рассчитаны для больных с ХВГС на разных стадиях заболевания. Высокие значения специфичности в основной группе больных ВГС показали полиморфизмы CYP3A4, TNF- α , CYP2E1, CYP1A2 и CYP2C9*3. Высокая специфичность говорит о возможности применения этих маркеров для определения риска развития ВГС. При этом высокие значения данного прогностического показателя для изученных полиморфизмов позволяют говорить о надежности этих генетических маркеров как конфирматоров заболевания, доказывающих наличие болезни и не позволяющих расценивать здорового человека, как больного. Выявленные особенности распространенности частот аллелей и распределения генотипов изучаемых изоферментов цитохрома P450 является значимым фактором, определяющим патогенез ХВГС и течение заболевания [9].

Недавние достижения в идентификации новых патогенетических маркеров хронического гепатита С предоставили ценную информацию для разработки таргетной терапии. Одним из значимых маркеров является выявление специфических генетических вариаций в геноме вируса гепатита С (ВГС). Было обнаружено, что эти вариации, известные как генотипы и подтипы ВГС, влияют на прогрессирование и реакцию на лечение заболевания [6,7,8].

Кроме того, открытие генетических факторов хозяина пролило свет на индивидуальные различия в иммунном ответе на инфекцию ВГС. Вариации генов, связанных с иммунной системой, например, участвующих в пути интерферона, связаны с результатами лечения. Понимание этих генетических маркеров может помочь адаптировать стратегии лечения для повышения эффективности.

Помимо генетических маркеров, достижения в области протеомики позволили исследователям идентифицировать специфические белки и пути, участвующие в патогенезе хронического гепатита С. Например, идентификация маркеров фиброза печени, таких как макроглобулин альфа-2 и трансформирующий фактор роста бета позволил понять прогрессирование повреждения печени и потенциальные цели для терапевтического вмешательства.

Эти новые патогенетические маркеры проложили путь к разработке таргетной терапии хронического гепатита С. Например, противовирусные препараты прямого действия (ПППД)

специфически воздействуют на вирусные белки и ферменты, участвующие в репликации ВГС, что приводит к высокой эффективности лечения. частота и меньшее количество побочных эффектов по сравнению с традиционной терапией на основе интерферона. [7.8]

В целом, идентификация новых патогенетических маркеров, включая генетические вариации и специфические белки, произвела революцию в понимании и лечении хронического гепатита С. Нацеливаясь на эти маркеры, исследователи могут разрабатывать более эффективные и персонализированные методы лечения, что в конечном итоге улучшает результаты лечения пациентов.

В заключение, последние достижения в идентификации новых патогенетических маркеров хронического гепатита С предоставили решающую информацию о разработке таргетной терапии. Основные результаты включают идентификацию генотипов и подтипов ВГС, генетических факторов хозяина, а также специфических белков и путей, участвующих в патогенезе заболевания.

Эти результаты имеют важное значение для ведения и лечения хронического гепатита С. Понимая генетические вариации и иммунный ответ людей, можно адаптировать стратегии лечения для повышения эффективности и лучших результатов лечения. Нацеливание на конкретные белки и пути, участвующие в повреждении печени и фиброзе, также может привести к разработке новых терапевтических вмешательств.

Однако дальнейшие исследования необходимы для углубления нашего понимания патогенетических маркеров при хроническом гепатите С. Продолжающееся изучение роли генетических вариаций, иммунного ответа хозяина и специфических белков поможет усовершенствовать подходы к лечению и определить новые терапевтические цели. Продолжающееся исследование патогенетических маркеров открывает большие перспективы для разработки персонализированных и более эффективных методов лечения в будущем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алентьев Г.А. Клинико-лабораторная и морфологическая характеристика HCVцирроза печени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г.А. Алентьев. – СПб., 2006. – 20 с.
2. Бацков С.С. Гастроэнтерология и гепатология. Учебное пособие/ С.С. Бацков, А.Н. Беляев, А.В. Гордиенко и др. – СПб: Политехника сервис, 2014. – 260 с.
3. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клиникалабораторный синдром: современное состояние проблемы. Руководство для врачей. – ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 304 с.
4. Гриневич В.Б. Актуальные проблемы гастроэнтерологической помощи в вооруженных силах / В.Б. Гриневич, Н.С. Кузьмин, А.Е. Крюков и др. // Военномедицинский журнал. – 2005. – Т. 326, № 8. – С. 106–108.
5. Гусев Д.А. Хронический гепатит С: течение, прогноз и лечение больных в военно-медицинских учреждениях: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / Д.А. Гусев. – СПб., 2006. – 46 с.
6. Есмембетов К. И. Современные представления о патогенезе, естественном течении и лечении гепатита-дельта (35 лет с момента открытия)/ К. И. Есмембетов, Д.Т.Абдурахманов, А.В. Одинцов и др. // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91, № 5. – С. 22–26

7. Жданов К. В. Клинико-иммунологические, вирусологические и морфологические взаимосвязи при хроническом вирусном гепатите С / К.В. Жданов, Д. А. Гусев, В. С. Чирский, и др. //Вестн. Рос. Воен.-мед. акад.– 2007.– Т.18, №2. –С.78–82
8. Жданов К.В. Вирусные гепатиты / К.В. Жданов, Ю.В. Лобзин, Д.А. Гусев, К.В. Козлов. – СПб.: Фолиант, 2011. – 304 с.
9. Karimov H.Y., Zakirhodjaev Sh. Y., Azimova S.B. Modern aspects in predicting the clinical course of chronic hepatitis C//European Science review, №11-12, 2017, p. 53-56

